



TECH CENTER 1600/2900

NOV 14 2001

RECEIVED

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 198 09 304.7

Anmeldetag: 5. März 1998

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Formulierungen mit antiviraler Wirkung

IPC: A 61 K 7/42

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 28. Juni 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt

Formulierungen mit antiviraler Wirkung

Formulierungen mit antiviraler Wirkung

Die vorliegende Erfindung betrifft Formulierungen in fester oder flüssiger Form, enthaltend Isoquercitrin als natürliches Flavonoid, welches darin als Lichtschutzfilter und/oder antiviral wirkende Substanz enthalten ist. Die Erfindung betrifft sowohl kosmetische als auch medizinische Formulierungen.

Bekanntlich reagiert die Haut empfindlich auf Sonnenstrahlen, welche einen gewöhnlichen Sonnenbrand oder ein Erythem, aber auch mehr oder weniger ausgeprägte Verbrennungen hervorrufen können.

Sonnenstrahlen haben aber auch andere negative Wirkungen: sie bewirken, daß die Haut ihre Elastizität verliert und sich Falten bilden und führen somit zu einer frühzeitigen Alterung. Manchmal kann man auch Dermatosen beobachten. Im extremen Fall kommt es bei manchen Menschen zum Auftreten von Hautkrebs. Weiterhin ist bekannt, daß Menschen, welche unter Streß an Herpes leiden, nach intensiver Sonnenbestrahlung in vielen Fällen ebenfalls Herpesbläschen an den Lippen bekommen.

Bekanntlich wird der gefährlichste Teil der Sonnenstrahlen von den ultravioletten Strahlen mit einer Wellenlänge von weniger als 400 nm gebildet. Bekannt ist auch, daß durch das Vorhandensein der Ozonschicht der Erdatmosphäre, die einen Teil der Sonnenstrahlung absorbiert, die untere Grenze der ultravioletten Strahlen, welche die Erdoberfläche erreichen, bei ca. 280 nm liegt.

Es ist somit wünschenswert, sowohl medizinische als auch kosmetische Formulierungen zur Verfügung zu stellen, welche die Haut einerseits gegen den schädlichen Einfluß der UV-Strahlung schützen andererseits aber auch eine antivirale Wirkung aufweisen und somit bei vorliegender Herpesinfektion den Ausbruch eines Herpesausschages, der durch Sonnenbestrahlung ausgelöst werden kann, zu verhindern vermögen. Aufgrund eines veränderten Verbraucherverhaltens erscheint es wünschenswert, dieses Problem möglichst durch Ver-

wendung umweltverträgliche Komponenten zu lösen. Insbesondere ist es wünschenswert zu diesem Zweck natürlich vorkommende Substanzen zu verwenden.

5 Somit ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung kosmetische und/oder medizinische Präparate zur Verfügung zu stellen, die mindestens einen natürlich vorkommenden Lichtschutzfilter enthalten, welche UV-Strahlen in einem Wellenlängenbereich von 280 bis 400 nm absorbieren können, d.h. sowohl UVB-Strahlen mit einer Wellenlänge zwischen 280 und 320 nm, die bei der Bildung eines Sonnenerythems eine entscheidende Rolle spielen, wie auch UVA-Strahlen mit einer Wellenlänge zwischen 320 und 400 nm, welche die Haut bräunen, aber auch altern lassen, die Auslösung einer erythematösen Reaktion begünstigen oder diese Reaktion bei bestimmten Menschen vergrößern oder sogar phototoxische oder photoallergische Reaktionen, oder Herpeseschübe auslösen können. Es ist somit auch Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Formulierungen zur Verfügung zu stellen, welche eine antivirale Wirkung gegen Herpesviren aufweisen, so daß sie sowohl zur Prophylaxe gegen die Bildung von Herpeserkrankungen der Haut als auch zur Behandlung von entsprechenden Erkrankungen eingesetzt werden können.

Die heute üblichen Sonnenschutzfilter in der Kosmetik werden in UVA- bzw. UVB-Filter unterteilt. Für beide UV-Bereiche gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, beispielsweise seien hier nur Substanzen wie Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure (Eusolex[®] 232), Benzophenon-Derivate (Eusolex[®] 4360), Benzoyl- oder Dibenzoylmethanderivate (Eusolex[®] 9020 oder Parsol[®] 1789, Eusolex 8020,), Triazon-Derivate (Uvinul T150[®]), Salicylat-Derivate (Eusolex HMS[®], Eusolex OS[®]), der Benzylidencampher-Derivate (Eusolex[®] 6300), Octocrylen (Eusolex OCR[®]), anorganische Lichtschutzfilter aus der Gruppe Titandioxid und Zinkoxid aufgeführt.

35 Die Lösung der vorliegenden Aufgabe erfolgt durch kosmetische oder medizinische Formulierungen, enthaltend Isoquercitrin.

Solche Formulierungen weisen eine antivirale Wirkung auf, insbesondere gegen Herpesviren. Gleichzeitig erfolgt die Lösung der Aufgabe auch durch kosmetische oder medizinische Formulierungen, enthaltend Isoquercitrin als UV-Filter mit antiviraler Wirkung.

5

Gegenstand der Erfindung sind kosmetische oder medizinische Formulierungen enthaltend Isoquercitrin in Form einer Creme, Milch, Lotion, eines Öls, eines Stifts, eines Sprays zur Applikation auf der Haut, in Form eines Mund-, Nasen- oder Inhalationssprays, oder in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirup, Saft oder Tropfen.

10

Erfindungsgemäße Formulierungen können Isoquercitrin in Kombination mit einem oder mehreren UVA-Filtern und/ oder einem oder mehreren UVB-Filtern enthalten.

15

In solchen Formulierungen können UVA-Filter, ausgewählt aus der Gruppe der Benzophenone, Benzoyl- und Dibenzoylmethan-Derivate enthalten sein. Zu den UVA-Filtern zählen auch solche, die im Handel unter den Namen Eusolex[®] 4360, Eusolex[®] 8020 oder Eusolex[®] 9020 erhältlich sind. Erfindungsgemäß enthaltene UVB-Filter können solche sein ausgewählt aus der Gruppe der Zimtsäureester wie Isoamylmethoxycinnamat oder Octylmethoxycinnamat, der Triazine (z. B. Uvinul[®] T150), Benzylidencampher (Eusolex[®] 6900), PABA (Eusolex 6007), Octocrylen (Eusolex[®] OCR), der Salicylate (OS, HMS) und anorganische Lichtschutzfilter wie ZnO und TiO₂. Diese Lichtschutzfilter können einzeln oder in Kombinationen von verschiedenen Lichtschutzfiltern enthalten sein.

20

25

30

35

Gegenstand der Erfindung sind auch solche Formulierungen, worin die antivirale Wirkung von Isoquercitrin durch die Kombination mit Stoffen aus der Gruppe 5-Ethyl-deoxyuridin, Quercetin, Galangin, Kaempferol, Propolis, Chrysin, Apigenin, Luteolin, Myricetin, Acacetin, Vitamine einschließlich der Carotine und Ascorbinsäure oder mit natürlichen Lichtschutzfiltern, wie z. B. Rutin unter Ausnutzung eines synergistischen Effekts verstärkt wird.

Erfindungsgemäße Formulierungen, welche Gegenstand der Erfindung sind, sind dadurch gekennzeichnet, daß darin Isoquercitrin in einer Menge von 0,01 bis 10 Gew.-% enthalten ist.

5 Vorzugsweise enthalten diese Formulierungen, welche auf die Haut aufzutragen sind, einen Gehalt an Lichtschutzfiltern in der kosmetischen Zubereitung von 0.01 bis 40 Gew.-%.

10 Entsprechende Formulierungen weisen einen Gehalt an Isoquercitrin von 0,1 bis 90 Gew.-% auf bezogen auf die Gesamtmenge in der Formulierung enthaltener Lichtschutzfilter.

15 Es wurde gefunden, daß die natürlich vorkommende Substanz Isoquercitrin als UV-Filter wirksam ist und eine antivirale Wirkung gegen Herpes aufweist. Isoquercitrin, das auch unter den Namen Isotrifoliin oder Trifoliin bekannt ist kommt beispielsweise in verschiedenen Pflanzen vor, wie z. B. *Grosypium herbaceum*, *Malvaceae*, *Ribes nigrum* (Schwarze Johannisbeere), *Aesculuc hippocastanum* L. (Roßkastanie, besonders in den Blüten), *Tropaeolum majus* L., *Arnica montana* L., *Corchorus olitorius* L., *Taxillus levinei*, *Clematis stans*,
20 *Hypericum brasiliense* und in den Schoten des *Dimorphandra*-Busches. Isoquercitrin gehört mit Rutin und Quercitrin zu dem selben Aglycon: Quercetin. Im Intestinaltract entsteht durch Hydrolyse von Rutin, gegebenenfalls über Isoquercitrin als Zwischenprodukt, Quercetin. Pharmakologische Untersuchungen (Chanh et al.; Prostaglandins Leukot. Med. 22(3), 295 - 300 (1986); Kaul et al., J. Med. Virol. 15 (1), 71 - 79 (1985); Amoros et al.; J. Nat. Prod. 55(12), 1732 - 1740 (1992); Abou-Karam J. Nat. Prod. 55(10), 1525 - 1527 (1992)) zeigten jedoch, daß diese Verbindungen, obwohl sie zu dem
25 selben Aglycon gehören, unterschiedliche Wirkungen aufweisen können. Während Quercetin offensichtlich so gut wie keine, bzw nur in sehr hohen Dosen, antivirale Wirkungen aufweist, kann diese für Isoquercitrin eindeutig nachgewiesen werden. So wurde gefunden, daß die Infektionsrate durch Herpes simplex Viren vom Typ I nicht durch
30 Quercitrin beeinflusst wird, auch wenn die untersuchten Gewebekulturen in Gegenwart von Quercitrin kultiviert waren.
35

Isoquercitrin ist in reiner eine gelbe kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 225 bis 227 °C.

Untersuchungen haben ergeben, daß es eine maximale UV-Lichtadsorbition bei 257 und 359 nm aufweist und daher besonders im UVB-Wellenlängenbereich als UV-Filter wirksam ist, obwohl auch im UVA-Wellenlängenbereich eine Filterwirkung nachzuweisen ist.

Diese in Malvenblüten, welche zur Teezubereitung verwendet werden können, und in Heilpflanzen wie z. b. Arnika oder Roßkastanie vorkommende Verbindung ist daher hervorragend geeignet, in kosmetischen Formulierungen zum Schutz gegen den schädlichen Einfluß von UV-Strahlung als UV-Filter eingearbeitet zu werden.

Durch die nachgewiesene virushemmende Wirkung gegen Herpes simplex Viren wird damit vorteilhafterweise gleichzeitig ein Schutz gegen das Entstehen von Herpesbläschen erzielt, welche bei bestehender Infektion und Sonnenbestrahlung vermehrt auftreten.

Isoquercitrin bietet ferner den großen Vorteil, gut hautverträglich zu sein und so gut wie keine toxischen oder allergischen Reaktionen hervorzurufen.

Isoquercitrin kann in Konzentrationen bis etwa 40 % in kosmetische Formulierungen eingearbeitet. Es handelt sich dabei, wie schon oben gesagt, um eine kristalline Verbindung, die in üblichen kosmetischen Formulierungen, gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittlers, gut löslich bzw. gut mischbar ist.

Neben Isoquercitrin können zur Verbesserung des UV-Schutzes den Formulierungen weitere natürliche UV-Filter zugefügt werden, wie z. B. die zum gleichen Aglycon zählenden Verbindungen Quercetin oder Rutin, welche als natürlich vorkommende UV-Filter bekannt sind.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können auch zur vorbeugenden Behandlung von Entzündungen und Allergien der Haut, zur

Verhütung bestimmter Krebsarten und auch gegebenenfalls bei Zugabe geeigneter Wirkstoffe zur Insektenabwehr verwendet werden.

5 Unter den oben genannten Bedingungen läßt sich Isoquercitrin gleichmäßig in den herkömmlichen kosmetischen Trägern verteilen und kann bei geeigneter Formulierung insbesondere in Fettträgern einen kontinuierlichen Film bilden; sie können auf diese Weise auf die Haut aufgetragen werden, um einen wirksamen Schutzfilm zu bilden.

10

Formulierungen, welche Isoquercitrin enthalten, können gegebenenfalls zur Erhöhung der Fotostabilität von weiteren enthaltenen Lichtschutzfiltern, wie in EP 0 717 982 beschrieben, durch Zugabe einer effektiven Menge einer Amidverbindung verändert werden. Dieses
15 können auch Amidverbindungen sein, wie z. B. 3-(N-Butylacetamino)-propionsäureethylester.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Isoquercitrin in kosmetischen Formulierungen.

20

Gegenstand der Erfindung sind auch kosmetische Formulierungen, enthaltend mindestens einen natürlich vorkommenden Lichtschutzfilter wie z. B. Rutin.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform werden neben Isoquercitrin Lichtschutzfilter aus der Gruppe der Zimtsäureester wie p-Methoxyzimtsäureoctylester (Eusolex® 2292, Merck KGaA), Isoamyl-p-methoxyzimtsäureester, Octylmethoxyzimtsäureester und/oder Diethanolamin-p-methoxy-zimtsäureester eingesetzt. Insbesondere bevorzugt wird Eusolex® 2292 verwendet.

30

Isoquercitrin enthaltenden Formulierungen können, wie oben schon gesagt, auch Lichtschutzfilter aus der Gruppe der Benzophenone, Benzoyl- und Dibenzoylmethan-Derivate zugesetzt sein oder UVA-
35 Filter, welche beispielsweise im Handel unter den Namen Eusolex® 4360, Eusolex® 8020 oder Eusolex® 9020 erhältlich sind. Sowohl

UVA- als auch UVB-Filter können einzeln oder in Kombinationen in erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten sein.

5 Der Gehalt an Lichtschutzfilter in den erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierungen beträgt vorzugsweise 0.01 bis 40 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt ist ein Gehalt von 1 bis 20 Gew.-%. Eine weitere ganz besonders bevorzugte Ausführungsform enthält 3 bis 10 Gew.-%.

10 Der Gehalt an Isoquercitrin beträgt vorzugsweise 0,1 bis 90 Gew.-%, insbesondere bevorzugt 1 bis 30 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge an enthaltenem Lichtschutzfilter.

15 Die natürlich vorkommenden Lichtschutzfilter, ausgewählt aus der Gruppe Isoquercitrin, Rutin, Quercetin, Quercitrin, Catechin, Hesperitin können in den erfindungsgemäßen kosmetischen Formulierungen alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren UV-Filtern anderer Substanzklassen vorliegen, die jeweils in einer Menge von 0.01 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise von 0.1 bis 30 Gew.-% enthalten sein können. Weiterhin können darin Isorhamnetin, Kaempferol, deren Glykoside, Eriodictyol oder oben bereits genannte Stoffe in entsprechenden Mengen enthalten sein und gegebenenfalls die Wirkung des Isoquercitrins durch synergistische Effekte verstärken..

25 Da das Eusolex® 2292, wie schon erwähnt, ein sehr gutes Lösungsmittel für andere UV-Filter darstellt, kann es kombiniert mit anderen UV-Filtern eingesetzt werden, wodurch in hergestellten Formulierungen eine erhöhte Gesamtkonzentration an enthaltenem Lichtschutzfilter erzielt werden kann.

30 Die Lichtschutzfilter, ausgewählt aus der Gruppe Isoquercitrin, Rutin und Quercetin, Quercitrin, Catechin, Hesperitin können als bekannte Naturstoffe im Handel bezogen werden.

35 Formulierungen, die unter Verwendung insbesondere von Isoquercitrin erhalten werden, besitzen als Sonnenschutzmittel neben ihrer

antiviralen Wirkung so hervorragende Eigenschaften wie eine sehr gute Haut- und Schleimhautverträglichkeit ohne toxische, allergisierende oder sensibilisierende Eigenschaften zeigen.

- 5 Isoquercitrin weist als Substanz eine hohe chemische Stabilität, d.h. keine Hydrolysierbarkeit, hohe Thermostabilität und hohe Schweißfestigkeit auf.

- 10 Weiterhin ist diese Substanz mit den gängigen kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungsgrundlagen gut verträglich und mischbar.

- 15 Aufgrund seines Löslichkeitsprofils mischt sich die Substanz gegebenenfalls unter Verwendung von Lösungsvermittlern gut mit Ölen, Fetten und Emulsionen und ist aufgrund ihres Eigenschaftsprofils in Kombination mit anderen bekannten Lichtschutzfiltern einsetzbar. Es ist besonders gut löslich in polaren Lösungsmitteln wie z. B. Ethanol oder 1,2-Propylenglykol. In Glycerin ist es löslich und bildet eine leicht trübe Lösung. Dem Fachmann ist es aufgrund des Eigenschaftsprofils von Isoquercitrin leicht möglich je nach gewünschtem
- 20 Herstellungsprodukt geeignete Lösungsmittel und Additive auszuwählen. Besonders gut lassen sich mit Isoquercitrin Emulsionen, Gele oder Emulsionspflegestifte herstellen. Aber auch alle anderen kosmetischen Formulierungen, wie Salben, Cremes, Lotionen, Öle, Stifte und Sprays, sowie pharmazeutische Formulierungen in fester oder
- 25 flüssiger Form lassen unter Zuhilfenahme geeigneter Zusätze herstellen.

- 30 Es ist auch eine Kombination mit 3-(N-Butylacetamino)-propionsäureethylester und Eusolex® 2292 geeignet, um weitere, sonst nur in geringen Konzentrationen lösliche UV-Filter, in die kosmetischen Zubereitungen einzubringen, was mit einer erhöhten Fotostabilität der Formulierungen verbunden ist.

- 35 Wird die erfindungsgemäße kosmetische Formulierung zum Schutz menschlicher Epidermis gegen UV-Strahlen verwendet, liegt sie in

verschiedenen, für diesen Typ üblicherweise verwendeten Formen vor. So kann sie insbesondere in Form ölig, ölig-wäßriger, wäßrig-alkoholischer oder ölig-alkoholischer Lotionen, Emulsionen, wie als Creme oder als Milch (W/O oder O/W), in Form ölig-alkoholischer, 5 ölig-wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Gele oder als feste Stifte oder Puder vorliegen oder als Spray oder Aerosol konfektioniert sein.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann weitere kosmetische Adjuvanzen enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfüms, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik gewöhnlich 10 verwendete Ingredienzien.

Man kann als Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglycol, Glycerin und Sorbit. 20

Eine bevorzugt Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Schutzcreme oder -milch vorliegt und außer einem oder mehreren Lichtschutzfaktoren und dem Isoquercitrin Fettalkohole, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Fettsäuren, Lanolin, natürliche oder synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von Wasser umfaßt. 25

Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder ölig-alkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar. 30 35

Die erfindungsgemäße kosmetische Zubereitung kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglycol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel, wie Kieselerde umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele
5 enthalten außerdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform besteht in festen Stiften, wie z. b. in Form von Fettstiften für die Lippen oder Sunblockern. Diese bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und
10 anderen Fettkörpern, in die die UV-Filter und das Isoquercitrin nach dem Fachmann bekannten Methoden eingearbeitet sind.

Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane, vorzugsweise CO₂ oder Luft.
15

Ist eine Formulierung als Spray konfektioniert, verwendet man in der Regel wäßrig-alkoholische Lösungen.
20

Wie oben schon erwähnt, sind medizinische Formulierungen zur Prävention und Behandlung von Herpesinfektionen oder anderer viraler Infektionen, insbesondere der Haut, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.
25

Isoquercitrin und seine physiologisch unbedenklichen Salze können daher zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, mit einem oder mehreren weiteren
30 Wirkstoffen in die geeignete Dosierungsform bringt. Insbesondere kann Isoquercitrin zur Ausnutzung eines synergistischen Effekts hierbei allein oder in Kombination mit weiteren Wirkstoffen eingesetzt werden.

Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstan-
35

zen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale) oder parenterale Applikation oder für die Applikation in Form eines Inhalationssprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk oder Cellulose.

Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen.

Zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Nasen-, Mund- oder Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert enthalten. Insbesondere in einem Inhalationsspray kann die Verbindung in einem Treibgasgemisch verabreicht werden. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden.

Der erfindungsgemäß beanspruchte Wirkstoff kann auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Gemäß der Erfindung wird Isoquercitrin in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel erhältlichen Präparaten, insbesondere aber in Analogie zu den in der Patentschrift US-PS- 4 880 804 be-

5
10
15
20
25
30
35
38
40
42
44
46
48
50
52
54
56
58
60
62
64
66
68
70
72
74
76
78
80
82
84
86
88
90
92
94
96
98
100
102
104
106
108
110
112
114
116
118
120
122
124
126
128
130
132
134
136
138
140
142
144
146
148
150
152
154
156
158
160
162
164
166
168
170
172
174
176
178
180
182
184
186
188
190
192
194
196
198
200
202
204
206
208
210
212
214
216
218
220
222
224
226
228
230
232
234
236
238
240
242
244
246
248
250
252
254
256
258
260
262
264
266
268
270
272
274
276
278
280
282
284
286
288
290
292
294
296
298
300
302
304
306
308
310
312
314
316
318
320
322
324
326
328
330
332
334
336
338
340
342
344
346
348
350
352
354
356
358
360
362
364
366
368
370
372
374
376
378
380
382
384
386
388
390
392
394
396
398
400
402
404
406
408
410
412
414
416
418
420
422
424
426
428
430
432
434
436
438
440
442
444
446
448
450
452
454
456
458
460
462
464
466
468
470
472
474
476
478
480
482
484
486
488
490
492
494
496
498
500
502
504
506
508
510
512
514
516
518
520
522
524
526
528
530
532
534
536
538
540
542
544
546
548
550
552
554
556
558
560
562
564
566
568
570
572
574
576
578
580
582
584
586
588
590
592
594
596
598
600
602
604
606
608
610
612
614
616
618
620
622
624
626
628
630
632
634
636
638
640
642
644
646
648
650
652
654
656
658
660
662
664
666
668
670
672
674
676
678
680
682
684
686
688
690
692
694
696
698
700
702
704
706
708
710
712
714
716
718
720
722
724
726
728
730
732
734
736
738
740
742
744
746
748
750
752
754
756
758
760
762
764
766
768
770
772
774
776
778
780
782
784
786
788
790
792
794
796
798
800
802
804
806
808
810
812
814
816
818
820
822
824
826
828
830
832
834
836
838
840
842
844
846
848
850
852
854
856
858
860
862
864
866
868
870
872
874
876
878
880
882
884
886
888
890
892
894
896
898
900
902
904
906
908
910
912
914
916
918
920
922
924
926
928
930
932
934
936
938
940
942
944
946
948
950
952
954
956
958
960
962
964
966
968
970
972
974
976
978
980
982
984
986
988
990
992
994
996
998
1000

schriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 25 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0.1 und 50 mg/kg, insbesondere 1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Wirkstoffkombination, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

Die topische Applikation ist bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung in weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeine Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiele

Beispiel 1

Lippenbalsam mit Isoquercitrin

			Gew.-%
5	A		
	Isoquercitrin	(1)	
	0.1		
	Cremophor A 25	(2) Cetareth-25	20.0
10	Cetiol HE	(3) PEG-7 Glyceryl Cocoate	22.0
	B		
	Glycerin	Glycerin	5.0
	Konservierungsmittel		q.s.
15	Demin. Wasser	Aqua	ad 100

Herstellung

Phase A und B werden auf eine Temperatur von 80 °C erwärmt. B wird unter Rühren zu A gegeben und auf Raumtemperatur abgekühlt.

20 Es wird ein farbloses Gel erhalten.

Lieferanten:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) BASF
- (3) Henkel KGaA, Düsseldorf

PATENTANSPRÜCHE

1. Kosmetische oder medizinische Formulierungen, enthaltend Isoquercitrin.
- 5 2. Kosmetische oder medizinische Formulierungen gemäß Anspruch 1 mit antiviraler Wirkung.
- 10 3. Kosmetische oder medizinische Formulierungen gemäß Anspruch 1 mit antiviraler Wirkung gegen Herpesviren.
4. Kosmetische oder medizinische Formulierungen gemäß Anspruch 1, enthaltend Isoquercitrin als UV-Filter mit antiviraler Wirkung.
- 15 5. Formulierung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Form einer Salbe, Creme, Milch, Lotion, einer Emulsion, eines Öls, eines Gels, eines Stifts, eines Sprays zur Application auf der Haut.
- 20 6. Formulierung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Form eines Mund-, Nasen- oder Inhalationssprays.
- 25 7. Formulierung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirup, Saft oder Tropfen.
8. Formulierung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend Isoquercitrin in Kombination mit einem oder mehreren UVA-Filtern und/ oder einem oder mehreren UVB-Filtern.
- 30 9. Formulierung gemäß Anspruch 8 enthaltend UV-Filter, ausgewählt aus der Gruppe Benzophenone, Benzoyl- und Dibenzoylmethan-Derivate Zimtsäureester wie Isoamylmethoxycinnamat oder Octylmethoxycinnamat, Triazine, Benzylidencampher, PABA, Salicylate, Octocrylen, ZnO und TiO₂.
- 35

10. Formulierung gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die antivirale Wirkung von Isoquercitrin durch die Kombination mit Stoffen aus der Gruppe 5-Ethyl-deoxyuridin, Quercetin, Galangin, Kaempferol, Propolis, Chrysin, Apigenin, Luteolin, Myricetin, Acacetin, Eriodictyol, Isorhamnetin, sowie dessen Glykosid, Vitamine einschließlich der Carotine und Ascorbinsäure, und/oder mit natürlichen Lichtschutzfiltern aus der Gruppe Quercetin, Quercitrin, Catechin Hesperitin und Rutin, sowie dessen Glykosid, unter Ausnutzung eines synergistischen Effekts verstärkt wird.

11. Formulierungen gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß darin Isoquercitrin in einer Menge von 0,01 bis 40 Gew.-% enthalten sind.

12. Formulierungen gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß darin Isoquercitrin in einer Menge von 0,01 bis 10 Gew.-% enthalten sind.

13. Formulierungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Lichtschutzfiltern in der kosmetischen Zubereitung 0.01 bis 40 Gew.-% beträgt.

14. Formulierungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Isoquercitrin 0,1 bis 90 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge in der Formulierung enthaltenen Lichtschutzfilter beträgt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft Formulierungen in fester oder flüssiger Form, enthaltend Isoquercitrin als natürliches Flavonoids, welches darin als Lichtschutzfilter und/oder antiviral wirkende Substanz enthalten ist. Die Erfindung betrifft sowohl kosmetische als auch medizinische Formulierungen.

5

10

15

20

25

30

35